

50 kGy 감마선 조사된 홍삼 메탄올 추출물의 90일 반복 투여 독성시험

전영은¹ · 김진경² · 윤성복¹ · 이주운³ · 남진식⁴ · 강일준^{1*}

¹한림대학교 식품영양학과 · 한국영양연구소, ²대구가톨릭대학교 의생명과학과
³한국원자력연구원, ⁴수원여자대학 식품영양과

Oral Toxicity Study on the 90-day Repeated-dose of 50 kGy Irradiated Methanol Extract Powder of Red Ginseng

Young Eun Jeon¹, Jin Kyung Kim², Xing Fu Yin¹, Ju-Woon Lee³, Jin-Sik Nam⁴, and Il-Jun Kang^{1*}

¹Dept. of Food Science and Nutrition & The Korean Institute of Nutrition,
Hallym University, Gangwon 200-702, Korea

²Dept. of Medical Life Science, Catholic University of Daegu, Gyeongbuk 712-702, Korea

³Division of Radiation Application Research, Korea Atomic Energy Research Institute, Jeonbuk 580-185, Korea

⁴Dept. of Food and Nutrition, Suwon Women's College, Gyeonggi 445-895, Korea

Abstract

This study was to investigate 90-day repeated-dose toxicities of 50 kGy irradiated methanol extract powder of red ginseng in ICR mice. The test materials (methanol extract powder of red ginseng with or without 50 kGy irradiation) were administered by gavage to male and female ICR mice at dose levels of 0, 125, 250 and 500 mg/kg/day for 90 days. In the results, no abnormality was observed in mortality, clinical findings, body weight changes, food consumptions, ophthalmoscopic findings, necropsy findings and histopathological findings. Although the minor changes in blood and biochemical parameters were observed, they were not dose dependent and not affected by gamma irradiation. In conclusion, 90-day repeated oral dose of the methanol extract powder of red ginseng and 50 kGy irradiated methanol extract powder of red ginseng to ICR mice did not cause apparent toxicological change at the dose of 125, 250 and 500 mg/kg body weight.

Key words: red ginseng, gamma irradiation, 90-day repeated-dose oral toxicity

서 론

고려인삼은 식물 분류학상으로 오갈피나무과(Araliaceae)의 인삼속(Panax)에 속하는 다년생 음지성 초본식물로서 오래 전부터 한방에서 중요한 약재로 사용되어져 왔다(1). 인삼에 대한 과학적인 연구는 1854년 미국의 Garriques(2)가 서양삼으로부터 무정형의 배당체(glycoside) 혼합물을 분리하여 'panaquilon'이라 명명한 것에서 시작되었으나, 본격적인 연구가 시작된 것은 1957년 옛 소련의 약리학자 Brekhtman(3)이 인삼의 유효성분을 saponin이라고 발표한 이후 1960년 대 일본의 Shibata 등(4)의 연구에 의해서 인삼 사포닌의 화학구조가 명확히 밝혀지면서 인삼에 대한 연구가 가속화되기 시작했다. 현재까지 알려진 인삼의 약리작용 및 임상효과에 대한 연구는 항당뇨 활성과 항산화 작용, 동맥경화 및 고혈압 예방, 간기능 활성화, 항 피로 및 스트레스 작용, 항노화 작용, 항염 활성 등이 보고되고 있다(5,6). 고려인삼은 일반적으로 백삼과 홍삼으로 구별되어지며 백삼은 수삼

을 그대로 건조한 것이고 홍삼은 수삼을 증숙하여 건조 가공한 것으로 제조과정 중에서 사포닌 변형과 아미노산 변형 그리고 갈변화 등의 여러 화학적인 변화가 수반된다(7). 특히, 홍삼의 제조과정에서 발생하는 열에 의해 인삼에는 존재하지 않는 홍삼만의 특유 성분인 ginsenoside Rg2, Rg3, Rh1, Rh2 등의 사포닌 성분이 새로이 생성되며, 이러한 홍삼 특유 사포닌은 암 예방 작용(8), 암세포 성장억제 작용(9), 혈압 강하작용(10,11), 뇌신경세포 보호 및 학습능력 개선작용(12,13), 항혈전 작용(14,15), 항산화 작용(16) 등이 있다고 알려져 있어 이에 대한 홍삼만의 탁월한 약리 효능을 기대할 수 있다.

최근 높은 에너지 수준을 갖는 방사선 조사가 식품·생물 소재의 구조변환, 불용/유해물질 제거 및 기능성 향상 등 생물 소재활용 연구의 중요한 기술로서 평가되어 방사선/생명공학 융합기술을 활용한 천연 식·의약품 소재 개발의 산업화가 빠르게 진행되고 있다. 당류에 방사선을 조사할 경우 glycosidic bond의 절단에 의해 저분자화가 유도되며 효소

*Corresponding author. E-mail: ijkang@hallym.ac.kr
Phone: 82-33-248-2135, Fax: 82-33-255-4787

및 산 가수분해 방법에 비해 매우 효율이 높은 것으로 확인되었다(17-20). 이러한 원리를 활용하여 β -glucan(20) 및 hyaluronic acid(21) 등 다양한 방사선 조사 저분자 다당류 개발 연구에 적용된바 있다. 고려인삼의 주요 생리활성 성분인 ginsenoside도 glycosidic bond로 구성되어 있기 때문에 감마선 조사에 의해 효과적이므로 저분자화 될 것으로 사료된다. 따라서 수삼을 감마선 조사하여 방사선 구조변환을 일으킨 후 홍삼을 만들면 기능성이 향상된 홍삼소재를 개발할 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 현대사회의 소비자들은 식·의약품 소재의 기능성(functionality)과 더불어 안전성(safety)을 중요시하며, 이러한 요소들은 제품의 선택기준과도 직결되고 있기 때문에 방사선 조사기술을 활용하여 개발된 식·의약품 소재를 실용화시키기 위해서는 철저한 안전성 평가를 통해 소비자 수용성을 증진시켜야 한다. 즉 방사선 구조변환 생물분자 및 소재의 독성학적 평가를 다각도로 수행하여 안전성을 확보함으로써 식·의약품 소재산업에 적용할 수 있는 기반을 확립하는 것이 무엇보다도 필요하다. 따라서 본 연구에서는 방사선 구조변환 생물분자 및 소재의 안전성을 검토할 목적으로 50 kGy 감마선 조사 수삼으로 제조한 홍삼 메탄올 추출물을 대상으로 90일 반복투여 독성시험을 수행하였다.

재료 및 방법

실험재료 및 시료의 제조

수삼을 세척한 다음, 실온에서 시간당 10 kGy의 선량율로 50 kGy의 총 흡수선량을 얻도록 감마선 조사하였다. 감마선 조사는 한국원자력연구원 방사선과학연구소(Jeongseup, Korea) 내 선원 11.1 PBq, Co-60 감마선 조사시설(point source AECL, IR-79, MDS Nordion International Co., Ltd., Ottawa, ON, Canada)을 이용하였으며, 흡수선량 확인은 alanine dosimeter(5 mm, Bruker Instruments, Rheinstetten, Germany)를 사용하였다. Dosimetry 시스템은 국제원자력기구(IAEA)의 규격에 준하여 표준화한 후 사용하였으며, 총 흡수선량의 오차는 2% 이내였다. 50 kGy 감마선 조사 수삼을 60°C에서 3시간 동안 건조시킨 다음, 105°C에서 3시간 동안 찌고 다시 60°C에서 3시간 건조 후, 105°C에서 3시간 찌서 홍삼을 제조하였다. 수분함량이 10~14%가 되도록 60°C에서 건조시킨 다음 분말화 하여 80 mesh에 통과시켜 50 kGy 감마선 조사 홍삼분말을 얻었다. Ginsenoside의 추출은 Kim 등(22)의 방법을 이용하였다. 즉, 홍삼분말 3 g에 80% methanol 300 mL을 넣고 70°C에서 4시간 환류 추출한 다음 Whatman No. 4 여과지로 여과하였다. 여액을 모아 evaporator로 메탄올을 제거한 후 50 kGy 감마선 조사 홍삼분말 메탄올 추출물을 시료로 사용하였다.

실험동물 및 사육환경

실험동물은 6주령의 특정병원체 부재(specific pathogen

free)의 ICR 계열 마우스를 (주)코아텍(Koatech Laboratory Animal Research Co., Pyeongtaek, Korea)으로부터 구입하였다. 7일간의 검역 및 순화과정을 거친 뒤 체중감소가 없는 건강한 동물을 선별하여 시험에 사용하였다. 실험동물은 온도 20.9~22.6°C 상대습도 45~55%, 환기회수 및 방식 10~15회/시간, 전배기방식, 조명시간 12시간(08:00~20:00) 및 조도 150~300 Lux로 설정된 사육환경에서 폴리카보네이트 사육상자(278×420×200 mm, Three-Shine Inc., Kumsan, Korea)에 2~3마리씩 수용하였다. 플라스인터내셔널로(Folas International Inc., Seoul, Korea)부터 구입한 실험동물용 멸균 고형사료(Harlan, Madison, WI, USA)를 자유로이 섭취시켰고, 필터와 유수 살균기를 이용하여 여과·살균된 정제수를 자유급식 시켰다.

시험군의 구성 및 시험물질의 투여

7일간의 검역 및 순화과정을 거친 뒤, 체중감소가 없는 건강한 동물을 선별하여 무작위법으로 군을 분리하였다. 시험동물은 각 군에 암수 각 5마리 이상을 사용하여, 대조군 10마리, 저 용량군 10마리, 중간 용량군 10마리, 고 용량군 10마리를 사용하였다. 시험물질인 홍삼 메탄올 추출물과 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물은 500 mg/kg/day를 최고 용량으로 설정하였고, 이 용량을 기준으로 일정 공비 2를 적용하여 250 mg/kg/day, 125 mg/kg/day의 중간 용량군과 저 용량군을 설정하였다. 시험물질은 phosphate-buffered saline(PBS)에 용해하여 경구투여용 sonde를 사용하여 매일 1회, 90일간 경구투여 하였다. 대조군은 시험물질을 용해할 때에 사용한 PBS를 같은 방법으로 경구투여 하였다.

일반증상 및 폐사의 관찰

투여 당일은 투여 후 1시간부터 6시간째까지 관찰하였고, 투여 다음날부터 90일까지는 매일 1회 모든 동물에 대해 일정한 시간에 일반 증상 및 중독 증상, 사망의 유무를 전 실험기간 동안 관찰하였으며, 이상증상 및 정도를 개별적으로 기록하였다.

체중변화

시험기간 중 모든 동물의 체중은 투여개시 전에 실시하였으며, 투여 후 90일까지의 체중을 매주 일회 측정하였다.

혈액학적 검사

부검당일에 안와 채혈을 통해 EDTA-2K가 코팅된 튜브(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)에 혈액을 채취한 후 자동혈구계측장치(HEMA VET 950, Drew Inc., Cumbria, UK)를 이용하여 총 백혈구 수(white blood cell, WBC), 총 적혈구 수(red blood cell, RBC), 헤모글로빈 함량(hemoglobin, Hb), 혈중 적혈구 비율(hematocrit, HCT), 평균 적혈구 용적(mean corpuscular volume, MCV), 평균 헤모글로빈 함유량(mean corpuscular hemoglobin, MCH), 평균 헤모글로빈 농도(mean corpuscular hemoglobin concen-

tration, MCHC), 적혈구 크기 분포폭(red blood cell distribution width, RDW), 혈소판 수(platelet, PLT), 평균 혈소판 용적(mean plasma volume, MPV)을 측정하였다.

혈액의 생화학적 검사

부검 당일 채취된 혈액에서 분리한 혈청을 혈액생화학 분석기기(KoneLab 20, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Finland)를 이용하여 albumin(ALB), alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), blood urea nitrogen(BUN), cholesterol (CHOL), creatinine(CREA), bilirubin direct(D-BIL), glucose(GLUC), bilirubin total(T-BIL), triglycerides(TG), total protein(TP)을 측정하였다.

조직학적 검사

조직학적 검사를 위하여 채취한 간과 신장을 4% 파라포름알데하이드 용액에 고정시킨 후 일반적인 조직처리과정을 거쳐 파라핀 포매를 하였다. 포매된 각 조직은 microtome(Lecia RM2255, Lecia, Wetzlar, Germany)으로 7 μ m 박절한 후 hematoxylin & eosin 염색을 실시하여 광학현미경(Axio-imager M1, Carlzeiss, Niedersachsen, Germany)으로 관찰하였다.

부검소견의 관찰

투여 후 90일간의 투여 및 관찰기간이 종료된 후에 모든 실험동물을 Ketamin(Yuhan Corporation, Seoul, Korea)으로 근육마취 시킨 후, 육안으로 각종장기의 소견을 관찰하였다.

통계처리

대조군과 감마선 조사된 시료에서 얻은 실험 자료로부터 ANOVA를 구한 후 Duncan's multiple range test를 이용하여 통계 분석하였다.

결과 및 고찰

사망률 및 임상증상

시험 전 기간 동안 대조군을 포함한 암수 모든 투여군에서 사망동물은 관찰되지 않았다. 임상증상을 관찰한 결과, 대조군 및 각 시험물질의 저(125 mg/kg/day), 중(250 mg/kg/day), 고(500 mg/kg/day) 용량 투여군에서 추출물의 투여에 기인한 이상증상은 관찰되지 않았다.

체중변화 및 사료섭취량

시험 전 기간 중 대조군을 포함한 암수 모든 군에서 정상적인 체중증가가 관찰되었고, 대조군과 비교하여 홍삼 메탄올 추출물 및 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물 투여에 의한 사료섭취량의 변화도 관찰되지 않았다(Table 1).

부검결과 및 장기무게

방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물의 투여가 주요 장기에 미치는 영향을 육안관찰과 장기무게의 변화를 통해 측정하였다. 조사한 결과, 모든 개체의 장기에서 유의성 있는 변화나 시험물질 투여로 인한 용량의존적인 특이할 만한 부검소견은 관찰되지 않았다. 수컷의 장기무게의 경우, 대조군 및 각 시험물질 투여군에서 간장(liver), 비장(spleen), 신장(kidney), 고환(testis), 폐(lung), 심장(heart)에서 유의적인 무게 증가나 감소는 관찰되지 않았다(Table 2). 암컷의 장기무게의 경우, 대조군과 비교하여 홍삼 메탄올 추출물 및 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물 투여군에서 신장의 무게가 유의적으로 증가하는 경향을 보였으나(Table 2), 방사선 조사에 의한 변화는 관찰되지 않았고, 용량상관성이 결핍되어 시험물질과는 무관한 자연발생적 소견으로 사료되었다. 따라서 홍삼 메탄올 추출물 및 방사선 조사 홍삼 메탄올 홍삼 메탄올 투여는 장기의 임상적인 변화나 무게의 변화에 영향을 끼치지 않는 것으로 사료된다.

Table 1. Effects of methanol extract powder of red ginseng prepared with 50 kGy-irradiated ginseng on body weight and food consumption of ICR mouse

Sex	Group	Initial body weights (g)	Final body weights (g)	Body weight gain (g)	Food intake (g/day)	
Male	Control	28.78 \pm 1.10 ^{NS}	38.43 \pm 1.65 ^{NS}	9.61 \pm 1.81 ^{NS}	4.58 \pm 0.51 ^{NS}	
	0 kGy	125 mg/kg/day	28.80 \pm 1.22	39.03 \pm 0.91	10.23 \pm 0.32	4.58 \pm 0.62
		250 mg/kg/day	29.10 \pm 1.09	39.10 \pm 0.61	10.00 \pm 0.79	4.50 \pm 0.39
		500 mg/kg/day	29.00 \pm 1.78	38.67 \pm 1.37	9.67 \pm 0.70	4.39 \pm 0.71
	50 kGy	125 mg/kg/day	28.78 \pm 1.14	39.07 \pm 1.29	10.27 \pm 0.61	4.33 \pm 0.38
		250 mg/kg/day	29.17 \pm 1.42	38.70 \pm 0.30	9.53 \pm 0.38	4.33 \pm 0.64
		500 mg/kg/day	28.80 \pm 0.44	39.20 \pm 1.31	10.40 \pm 0.36	4.76 \pm 0.55
	Female	Control	22.47 \pm 1.00 ^{NS}	32.67 \pm 1.21 ^{NS}	10.20 \pm 0.56 ^{NS}	4.21 \pm 0.45 ^{NS}
		0 kGy	125 mg/kg/day	22.87 \pm 1.46	31.97 \pm 1.06	9.10 \pm 0.92
250 mg/kg/day			23.37 \pm 1.07	32.50 \pm 1.05	9.13 \pm 1.06	4.18 \pm 0.99
500 mg/kg/day			23.10 \pm 0.70	32.47 \pm 2.61	9.37 \pm 0.90	4.16 \pm 0.55
50 kGy		125 mg/kg/day	22.37 \pm 1.17	31.37 \pm 1.59	9.00 \pm 0.85	4.15 \pm 0.29
		250 mg/kg/day	22.77 \pm 0.75	32.50 \pm 0.85	9.73 \pm 1.00	4.14 \pm 0.49
		500 mg/kg/day	22.07 \pm 0.81	32.60 \pm 1.18	10.50 \pm 1.22	4.10 \pm 0.62

Values are expressed as mean \pm SEM (n=5). ^{NS}Not significant at 5% level.

Table 2. Effects of methanol extract powder of red ginseng prepared with 50 kGy-irradiated ginseng on the organ weight of ICR mouse (unit: g/100 g BW)

Sex	Group	Liver	Spleen	Kidney (left)	Kidney (right)	Testis /Ovary	Lung	Heart	
Male	Control	5.11±0.56 ^a	0.31±0.04 ^a	0.69±0.07 ^a	0.66±0.08 ^a	0.74±0.01 ^a	0.54±0.07 ^a	0.52±0.08 ^a	
	0 kGy	125 mg/kg/day	5.18±0.15 ^a	0.29±0.04 ^a	0.70±0.05 ^a	0.68±0.03 ^a	0.67±0.03 ^a	0.55±0.05 ^a	0.50±0.07 ^a
		250 mg/kg/day	5.17±0.48 ^a	0.25±0.06 ^a	0.70±0.06 ^a	0.65±0.05 ^a	0.64±0.01 ^a	0.56±0.02 ^a	0.46±0.08 ^a
		500 mg/kg/day	5.20±0.08 ^a	0.25±0.06 ^a	0.69±0.07 ^a	0.70±0.03 ^a	0.71±0.13 ^a	0.61±0.03 ^a	0.51±0.06 ^a
	50 kGy	125 mg/kg/day	5.11±0.24 ^a	0.27±0.03 ^a	0.70±0.06 ^a	0.70±0.09 ^a	0.69±0.05 ^a	0.52±0.03 ^a	0.48±0.05 ^a
		250 mg/kg/day	5.19±0.14 ^a	0.25±0.02 ^a	0.65±0.04 ^a	0.64±0.08 ^a	0.67±0.01 ^a	0.57±0.10 ^a	0.51±0.05 ^a
500 mg/kg/day		5.22±0.29 ^a	0.26±0.03 ^a	0.71±0.02 ^a	0.67±0.05 ^a	0.74±0.03 ^a	0.54±0.06 ^a	0.52±0.05 ^a	
Female	Control	4.42±0.22 ^a	0.31±0.04 ^a	0.44±0.08 ^b	0.48±0.03 ^b	0.35±0.05 ^a	0.56±0.03 ^a	0.40±0.06 ^a	
	0 kGy	125 mg/kg/day	4.63±0.83 ^a	0.30±0.07 ^a	0.56±0.09 ^a	0.55±0.09 ^{ab}	0.35±0.10 ^a	0.57±0.13 ^a	0.42±0.02 ^a
		250 mg/kg/day	4.81±0.31 ^a	0.36±0.05 ^a	0.55±0.07 ^a	0.55±0.06 ^{ab}	0.39±0.14 ^a	0.62±0.08 ^a	0.44±0.08 ^a
		500 mg/kg/day	4.76±0.41 ^a	0.34±0.04 ^a	0.56±0.04 ^a	0.56±0.02 ^a	0.37±0.04 ^a	0.62±0.07 ^a	0.43±0.07 ^a
	50 kGy	125 mg/kg/day	4.54±0.23 ^a	0.35±0.03 ^a	0.52±0.04 ^{ab}	0.50±0.04 ^{ab}	0.47±0.17 ^a	0.55±0.16 ^a	0.44±0.07 ^a
		250 mg/kg/day	4.74±0.47 ^a	0.32±0.07 ^a	0.53±0.06 ^{ab}	0.49±0.06 ^{ab}	0.37±0.05 ^a	0.58±0.06 ^a	0.45±0.08 ^a
500 mg/kg/day		4.48±0.30 ^a	0.32±0.05 ^a	0.53±0.03 ^{ab}	0.50±0.03 ^{ab}	0.35±0.09 ^a	0.58±0.05 ^a	0.42±0.09 ^a	

Values are expressed as mean±SEM (n=5). Means within a column followed by the same letter are not significantly different at 5% level.

혈액학적 검사

대조군과 각 시험물질을 투여한 마우스의 혈액학적 검사를 수행한 결과, 수컷동물의 혈액학적 검사 시, 대조군과 비교하여 저 용량(125 mg/kg/day)의 홍삼 메탄올 추출물 투여군과 고 용량(500 mg/kg)의 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물 투여군에서 림프구(lymphocyte)의 유의적인 감소가 관찰되었다(Table 3). 또한 고 용량(500 mg/kg/day)의 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물의 투여가 방사선을 조사하지 않은 군과 비교하여 총 백혈구 수(WBC)와 림프구가 유의적으로 감소하였다(Table 3). 암컷의 경우도 대조군과 비교하여, 홍삼 메탄올 추출물 및 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물 투여군 모두에서 총 백혈구 수, 중성구(neutrophil), 림프구, 단핵구(monocyte)의 유의적인 감소가 관찰되었으나, 방사선 조

사에 의한 영향은 관찰할 수 없었다(Table 3).

시험물질 투여에 의한 적혈구의 변화를 살펴보면, 대조군과 비교하여 홍삼 메탄올 추출물의 경우, 적혈구 수(RBC)에는 큰 영향을 미치지 않았으나, 수컷에서는 헤모글로빈(Hb), 평균 헤모글로빈의 함량(MCH) 감소, 평균헤모글로빈 농도(MCHC), 적혈구 크기 분포폭(RDW)의 감소를 관찰할 수 있었다(Table 4). 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물 투여군은 대조군과 비교하여 헤모글로빈과 적혈구 크기 분포폭의 감소를 관찰할 수 있었다(Table 4). 암컷에서는 중 용량(250 mg/kg/day)의 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물 투여군에서 총 적혈구 수와 혈중 적혈구 비율(HCT)의 유의적인 감소가 관찰되었다(Table 4). 상기 백혈구 및 적혈구의 혈액학적 수치는 Wolford 등(23)이 제시한 실험동물의 혈액학적 기초자

Table 3. Leukocyte values in the male and female ICR mice treated orally with methanol extract powder of red ginseng prepared with 50 kGy-irradiated ginseng for 3 months (unit: K/mL)

Sex	Group	WBC	Neutrophil	Lymphocyte	Monocyte	Eosinophil	Basophil	
Male	Control	7.81±0.61 ^{ab}	3.01±0.59 ^a	4.23±0.19 ^{ab}	0.37±0.05 ^a	0.14±0.03 ^{ab}	0.04±0.02 ^a	
	0 kGy	125 mg/kg/day	5.70±1.47 ^b	2.92±1.09 ^a	2.47±0.63 ^c	0.25±0.12 ^a	0.06±0.02 ^b	0.01±0.01 ^a
		250 mg/kg/day	7.32±1.29 ^{ab}	2.91±0.62 ^a	3.92±1.09 ^{abc}	0.26±0.08 ^a	0.18±0.04 ^a	0.05±0.01 ^a
		500 mg/kg/day	8.83±2.18 ^a	3.49±1.22 ^a	4.93±1.28 ^a	0.22±0.15 ^a	0.15±0.04 ^{ab}	0.04±0.01 ^a
	50 kGy	125 mg/kg/day	5.57±0.59 ^b	2.11±0.24 ^a	3.08±0.43 ^{bc}	0.23±0.06 ^a	0.10±0.08 ^{ab}	0.05±0.05 ^a
		250 mg/kg/day	5.69±1.18 ^b	2.12±0.73 ^a	3.12±0.44 ^{bc}	0.32±0.14 ^a	0.10±0.04 ^{ab}	0.03±0.02 ^a
500 mg/kg/day		5.40±0.57 ^b	2.38±0.55 ^a	2.53±0.85 ^c	0.32±0.20 ^a	0.12±0.07 ^{ab}	0.06±0.04 ^a	
Female	Control	7.71±0.66 ^a	1.84±0.08 ^a	5.42±0.74 ^a	0.32±0.02 ^a	0.09±0.05 ^{ab}	0.03±0.01 ^b	
	0 kGy	125 mg/kg/day	4.41±0.66 ^b	1.34±0.21 ^b	2.70±0.69 ^b	0.19±0.04 ^b	0.13±0.04 ^{ab}	0.05±0.01 ^{ab}
		250 mg/kg/day	3.77±0.21 ^b	1.07±0.08 ^{bc}	2.34±0.22 ^b	0.18±0.07 ^b	0.14±0.05 ^{ab}	0.05±0.03 ^{ab}
		500 mg/kg/day	4.46±1.02 ^b	1.14±0.09 ^b	3.00±0.93 ^b	0.21±0.07 ^{ab}	0.08±0.05 ^b	0.03±0.01 ^{ab}
	50 kGy	125 mg/kg/day	3.55±0.76 ^b	0.76±0.16 ^{cd}	2.45±0.65 ^b	0.23±0.08 ^{ab}	0.09±0.04 ^{ab}	0.03±0.01 ^{ab}
		250 mg/kg/day	3.18±1.61 ^b	0.53±0.31 ^d	2.41±1.28 ^b	0.13±0.02 ^b	0.10±0.03 ^{ab}	0.02±0.01 ^b
500 mg/kg/day		3.89±0.94 ^b	1.02±0.20 ^{bc}	2.39±0.82 ^b	0.24±0.08 ^{ab}	0.17±0.04 ^a	0.06±0.04 ^a	

Values are expressed as mean±SEM (n=5). Means within a column followed by the same letter are not significantly different at 5% level. WBC, white blood cell.

Table 4. Erythrocyte and thrombocyte values in the male and female ICR mice treated orally with methanol extract powder of red ginseng prepared with 50 kGy-irradiated ginseng for 3 months (unit: K/mL)

Sex	Group	RBC (M/mL)	Hb (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	RDW (%)	PLT (K/mL)	MPV (%)		
Male	Control	8.66 ±0.85 ^a	12.67 ±0.64 ^a	43.77 ±4.05 ^a	50.63 ±2.75 ^a	14.67 ±0.86 ^a	29.07 ±2.34 ^a	22.47 ±4.55 ^a	775.00 ±144.63 ^b	4.73 ±0.25 ^{ab}		
	0 kGy	125 mg/kg/day	7.53 ±0.17 ^b	10.20 ±0.26 ^d	41.70 ±3.29 ^a	55.37 ±3.95 ^a	13.57 ±0.40 ^{bc}	24.60 ±2.46 ^b	19.23 ±2.19 ^{ab}	964.33 ±147.84 ^a	4.60 ±0.40 ^{ab}	
		250 mg/kg/day	8.43 ±0.42 ^a	11.77 ±0.68 ^{abc}	47.13 ±3.79 ^a	56.00 ±5.27 ^a	13.93 ±0.12 ^{ab}	25.07 ±2.55 ^{ab}	17.77 ±0.57 ^b	857.00 ±74.91 ^{ab}	4.30 ±0.20 ^b	
		500 mg/kg/day	8.06 ±0.30 ^{ab}	11.03 ±0.74 ^{cd}	45.53 ±7.90 ^a	56.30 ±7.81 ^a	13.70 ±0.56 ^{bc}	24.57 ±2.70 ^b	18.87 ±1.17 ^{ab}	805.33 ±65.61 ^{ab}	4.83 ±0.15 ^a	
	50 kGy	125 mg/kg/day	8.84 ±0.25 ^a	12.33 ±0.64 ^{ab}	49.23 ±4.98 ^a	55.63 ±4.36 ^a	13.93 ±0.50 ^{ab}	25.23 ±2.66 ^{ab}	18.13 ±0.72 ^b	788.33 ±75.45 ^{ab}	4.30 ±0.20 ^b	
		250 mg/kg/day	8.57 ±0.25 ^a	11.00 ±0.50 ^{cd}	41.03 ±0.49 ^a	47.90 ±1.49 ^a	12.83 ±0.25 ^c	26.80 ±1.35 ^{ab}	17.37 ±0.42 ^b	821.00 ±30.27 ^{ab}	4.57 ±0.21 ^{ab}	
		500 mg/kg/day	8.52 ±0.25 ^a	11.37 ±0.55 ^{bc}	42.03 ±1.86 ^a	49.33 ±1.15 ^a	13.37 ±0.31 ^{bc}	27.07 ±1.01 ^{ab}	16.93 ±0.86 ^b	727.67 ±56.37 ^b	4.53 ±0.12 ^{ab}	
	Female	Control	10.06 ±0.43 ^a	13.67 ±0.76 ^a	53.43 ±4.14 ^{ab}	53.23 ±6.03 ^{ab}	13.60 ±0.17 ^a	25.77 ±3.50 ^a	17.53 ±0.61 ^{ab}	759.33 ±86.05 ^{ab}	4.63 ±0.29 ^a	
		0 kGy	125 mg/kg/day	9.08 ±0.17 ^{ab}	13.47 ±0.72 ^a	57.37 ±3.59 ^a	63.23 ±5.24 ^a	14.87 ±1.07 ^a	23.47 ±0.47 ^a	18.33 ±0.45 ^a	728.00 ±75.44 ^{ab}	4.67 ±0.06 ^a
			250 mg/kg/day	8.32 ±1.04 ^{ab}	11.93 ±1.97 ^a	44.73 ±9.90 ^{abc}	53.47 ±6.88 ^{ab}	14.30 ±0.70 ^a	26.93 ±2.15 ^a	17.77 ±0.68 ^{ab}	902.00 ±18.36 ^a	4.83 ±0.59 ^a
500 mg/kg/day			8.79 ±0.36 ^{ab}	11.27 ±0.91 ^a	40.20 ±2.72 ^{bc}	45.87 ±4.24 ^b	12.83 ±1.33 ^a	28.03 ±0.42 ^a	18.17 ±0.46 ^a	848.00 ±42.51 ^{ab}	4.87 ±0.42 ^a	
50 kGy		125 mg/kg/day	8.21 ±0.56 ^{ab}	11.37 ±1.14 ^a	45.17 ±10.14 ^{abc}	54.87 ±10.69 ^{ab}	13.83 ±0.76 ^a	25.63 ±3.32 ^a	17.70 ±0.82 ^{ab}	775.67 ±213.39 ^{ab}	4.53 ±0.21 ^a	
		250 mg/kg/day	6.85 ±3.01 ^b	9.40 ±5.20 ^a	34.67 ±13.58 ^c	51.87 ±4.80 ^{ab}	13.00 ±2.54 ^a	25.43 ±6.64 ^a	17.00 ±0.46 ^b	557.00 ±292.87 ^b	4.87 ±0.40 ^a	
		500 mg/kg/day	8.84 ±0.83 ^{ab}	12.67 ±1.56 ^a	53.00 ±8.78 ^{ab}	59.73 ±5.13 ^a	14.30 ±0.46 ^a	24.03 ±1.55 ^a	18.50 ±0.20 ^a	854.67 ±125.30 ^a	4.77 ±0.15 ^a	

Values are expressed as mean±SEM (n=5). Means within a column followed by the same letter are not significantly different at 5% level. RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW, red blood cell distribution width; PLT, platelet; MPV, mean plasma volume.

료에서 제시한 측정치와 비교하였을 때, 측정치가 모두 정상 범위 내에 속하였으므로, 홍삼 메탄올 추출물 및 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물의 독성에 기인한 결과는 아닌 것으로 판단된다.

혈액생화학적 검사

혈액생화학 측정기기를 이용하여 각 실험군의 혈청을 분석한 결과, 수컷동물의 저(125 mg/kg/day), 중(250 mg/kg/day), 고(500 mg/kg/day) 용량의 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물 투여군에서 blood urea nitrogen(BUN)이 대조군과 비교할 때에 통계학적으로 유의성 있는 증가를 나타냈다(Table 5). 암컷의 경우, 중 용량(250 mg/kg/day)의 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물 투여군에서 alanine aminotransferase(ALT) 수치에서 유의적인 감소를 관찰할 수 있었으며, 고 용량(500 mg/kg/day)의 방사선 조사 홍삼 메탄올 추출물 투여군에서 triglycerides(TG)의 유의적인 증가가 관찰되었다(Table 5). 그러나 이러한 변화들은 모두 정상범위 내에서의 변화였으며 시험물질 투여로 인한 결과는 아닌 것으로 판단된다. 즉, Wolford 등(23)이 제시한 마우스의 혈청 중 BUN은 34±9.7(male), 25±9.1(female), TG는 104±37.9

(male), 71±57.6(female), ALT는 120±106.7(male), 82±64.8(female)로 본 시험에서 관찰된 혈액 생화학적 변화들은 모두 정상범위 내에서의 변화였다.

병리학적 조직검사

방사선 조사 홍삼 메탄올추출물을 투여한 마우스의 병리학적 조직검사를 위해, 간장과 신장을 hematoxylin과 eosin으로 염색하여 조직학적인 관찰을 수행하였다. 그 결과, 간장에서는 모든 군에서 염증, 괴사, bilirubin 침착, iron 침착 등의 병적인 변화를 보이지 않았고 간세포의 구조도 변화를 보이지 않았다(Fig. 1). 신장에서도 염증, 괴사 등의 병적인 변화를 보이지 않았고 신장세포도 정상적인 구조를 유지하고 있었다. 또한, 면역학적 요인이나 독성 물질에 기인하는 사구체 및 신세관의 괴사도 관찰되지 않았고 세관세포들이 잘 밀집되어 있어 부종도 없음이 확인되었다(Fig. 2).

요 약

본 연구에서는 방사선을 조사한 홍삼 메탄올 추출물의 안전성을 검토하고자 식품의약품안전청의 의약품 등의 독성시

Table 5. Serum biochemical values in the male and female ICR mice treated orally with methanol extract powder of red ginseng prepared with 50 kGy-irradiated ginseng for 3 months

Sex	Group	ALB (g/dL)	ALP (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	CHOL (mg/dL)	
Male	Control	3.14±0.19 ^{ab}	71.27±10.47 ^a	69.73±13.24 ^a	96.10±20.12 ^a	14.60±0.85 ^d	143.71±17.30 ^a	
	0 kGy	125 mg/kg/day	2.99±0.08 ^b	75.63±8.99 ^a	77.20±8.39 ^a	99.40±8.93 ^a	16.11±0.18 ^{bcd}	138.84±3.69 ^a
		250 mg/kg/day	3.08±0.05 ^{ab}	74.47±9.00 ^a	68.65±10.87 ^a	100.32±35.28 ^a	16.45±0.99 ^{abcd}	134.39±10.93 ^a
		500 mg/kg/day	3.11±0.16 ^{ab}	70.91±11.25 ^a	83.79±21.76 ^a	100.01±16.50 ^a	15.14±1.57 ^{cd}	139.89±7.66 ^a
	50 kGy	125 mg/kg/day	3.22±0.11 ^a	73.12±5.30 ^a	79.37±11.29 ^a	102.04±18.08 ^a	18.22±2.83 ^{ab}	130.56±18.84 ^a
		250 mg/kg/day	3.16±0.08 ^{ab}	74.42±15.74 ^a	67.94±11.99 ^a	95.91±4.44 ^a	17.55±1.62 ^{abc}	138.15±5.68 ^a
500 mg/kg/day		3.15±0.03 ^{ab}	83.41±12.65 ^a	71.83±9.40 ^a	96.37±38.64 ^a	19.13±0.34 ^a	135.21±25.01 ^a	
Female	Control	3.41±0.13 ^a	177.65±46.73 ^a	153.53±39.06 ^{abc}	244.14±43.47 ^a	15.01±2.40 ^{ab}	104.63±8.95 ^a	
	0 kGy	125 mg/kg/day	3.45±0.18 ^a	184.66±43.37 ^a	100.87±14.69 ^{cd}	226.24±60.41 ^a	14.17±1.92 ^b	100.70±13.33 ^a
		250 mg/kg/day	3.33±0.23 ^a	184.12±11.95 ^a	112.37±16.26 ^{bcd}	173.54±56.87 ^a	14.95±0.86 ^{ab}	92.35±21.04 ^a
		500 mg/kg/day	3.37±0.13 ^a	185.24±29.71 ^a	198.03±21.53 ^a	200.68±43.78 ^a	17.48±1.08 ^a	94.66±21.10 ^a
	50 kGy	125 mg/kg/day	3.43±0.11 ^a	202.65±86.84 ^a	162.92±29.25 ^{ab}	247.57±41.69 ^a	13.80±0.78 ^b	86.06±10.59 ^a
		250 mg/kg/day	3.36±0.06 ^a	202.11±25.14 ^a	94.85±35.48 ^d	204.45±64.99 ^a	15.18±1.83 ^{ab}	92.47±20.37 ^a
500 mg/kg/day		3.48±0.10 ^a	204.02±26.24 ^a	152.78±30.49 ^{abc}	202.16±29.01 ^a	12.97±0.60 ^b	97.72±8.76 ^a	
Male	Control	0.45±0.04 ^a	0.29±0.04 ^a	179.58±39.53 ^a	0.30±0.04 ^{ab}	91.95±17.84 ^a	4.48±0.25 ^a	
	0 kGy	125 mg/kg/day	0.43±0.04 ^a	0.27±0.01 ^a	164.76±11.97 ^a	0.25±0.03 ^b	79.11±7.77 ^a	4.42±0.15 ^a
		250 mg/kg/day	0.49±0.01 ^a	0.29±0.05 ^a	190.43±6.50 ^a	0.33±0.02 ^{ab}	84.43±18.98 ^a	4.44±0.25 ^a
		500 mg/kg/day	0.43±0.11 ^a	0.28±0.09 ^a	195.46±56.23 ^a	0.30±0.06 ^{ab}	83.56±11.66 ^a	4.54±0.21 ^a
	50 kGy	125 mg/kg/day	0.46±0.04 ^a	0.30±0.03 ^a	175.96±4.51 ^a	0.36±0.03 ^a	79.08±5.24 ^a	4.59±0.11 ^a
		250 mg/kg/day	0.48±0.04 ^a	0.30±0.03 ^a	186.55±2.43 ^a	0.34±0.04 ^{ab}	67.09±2.84 ^a	4.53±0.12 ^a
500 mg/kg/day		0.46±0.02 ^a	0.31±0.06 ^a	151.50±21.45 ^a	0.32±0.09 ^{ab}	77.47±21.73 ^a	4.54±0.12 ^a	
Female	Control	0.51±0.03 ^a	0.50±0.23 ^{ab}	188.00±17.52 ^a	0.47±0.17 ^a	114.94±34.96 ^b	4.61±0.20 ^a	
	0 kGy	125 mg/kg/day	0.46±0.03 ^a	0.54±0.07 ^{ab}	189.71±27.04 ^a	0.48±0.06 ^a	118.54±14.12 ^b	4.62±0.19 ^a
		250 mg/kg/day	0.47±0.03 ^a	0.49±0.08 ^{ab}	182.51±17.74 ^a	0.46±0.04 ^a	133.53±1.32 ^{ab}	4.69±0.16 ^a
		500 mg/kg/day	0.52±0.03 ^a	0.63±0.12 ^a	181.90±21.81 ^a	0.47±0.08 ^a	162.13±19.08 ^a	4.63±0.23 ^a
	50 kGy	125 mg/kg/day	0.50±0.05 ^a	0.51±0.12 ^{ab}	185.22±13.14 ^a	0.52±0.13 ^a	101.59±22.46 ^b	4.60±0.19 ^a
		250 mg/kg/day	0.47±0.03 ^a	0.37±0.11 ^b	187.84±14.20 ^a	0.36±0.10 ^a	120.68±29.24 ^b	4.50±0.11 ^a
500 mg/kg/day		0.45±0.03 ^a	0.45±0.08 ^{ab}	190.28±15.26 ^a	0.42±0.07 ^a	114.23±6.32 ^b	4.60±0.02 ^a	

Values are expressed as mean±SEM (n=5). Means within a column followed by the same letter are not significantly different at 5% level. ALB, albumin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; CHOL, cholesterol; CREA, creatinine; D-BIL, bilirubin direct; GLUC, glucose; T-BIL, bilirubin total; TG, triglycerides; TP, total protein.

험기준에 따라 ICR계열의 암수 마우스에 시험물질을 0, 125, 250 및 500 mg/kg/day의 용량으로 90일간 반복경구 투여한 후, 사망률, 일반증상, 체중변화, 혈액 및 혈액생화학적 변화, 부검소견, 조직학적인 변화를 관찰하였다. 시험기간 중 암수 모든 군에서 시험물질 투여에 기인한 일반적인 증상변화는 관찰되지 않았고, 시험물질의 반복 투여로 인한 사망률 역시 관찰되지 않았다. 시험물질의 투여에 기인한 유의적인 체중 감소 또한 나타나지 않았으며, 상기 이외의 육안적인 부검소견에서도 시험물질 투여에 기인한 어떠한 이상소견도 발견되지 않았다. 혈액학적 분석 결과 일부 시험물질 투여군에서 총 백혈구 수 등의 수치가 유의적인 변화를 보였으나, 정상 범위 내에서의 변화로 방사선조사에 의해 야기된 독성은 아니었다. 간장과 신장의 조직학적인 관찰에서 시험물질 투여에 의한 변화는 관찰되지 않았다. 따라서 방사선 구조변환 홍삼 추출물을 3개월간 ICR 마우스에 섭취시킨 경우, 시험한 최고 농도인 500 mg/kg/day에서는 독성이 없는 것으로

판명되었다.

감사의 글

본 논문은 한국원자력연구원 기관고유사업에 의하여 연구되었으며 그 지원에 감사드립니다.

문헌

- Choi KJ. 1991. Constituent and quality control of ginseng. *Korean J Ginseng Sci* 15: 247-256.
- Garrigues S. 1854. On panaquilon, a new vegetable substance. *Ann Chem Pharm* 90: 231-234.
- Brekhan II. 1957. Panax ginseng. *Medica Leningrad* 182: 55-58.
- Shibata S, Tanaka O, Ando T, Sado M, Tsushima S, Ohsawa T. 1966. Chemical studies on oriental plants drugs. XIV. Protopanaxadiol, a genuine sapogenin of ginseng saponins. *Chem Pharm Bull* 14: 595-600.

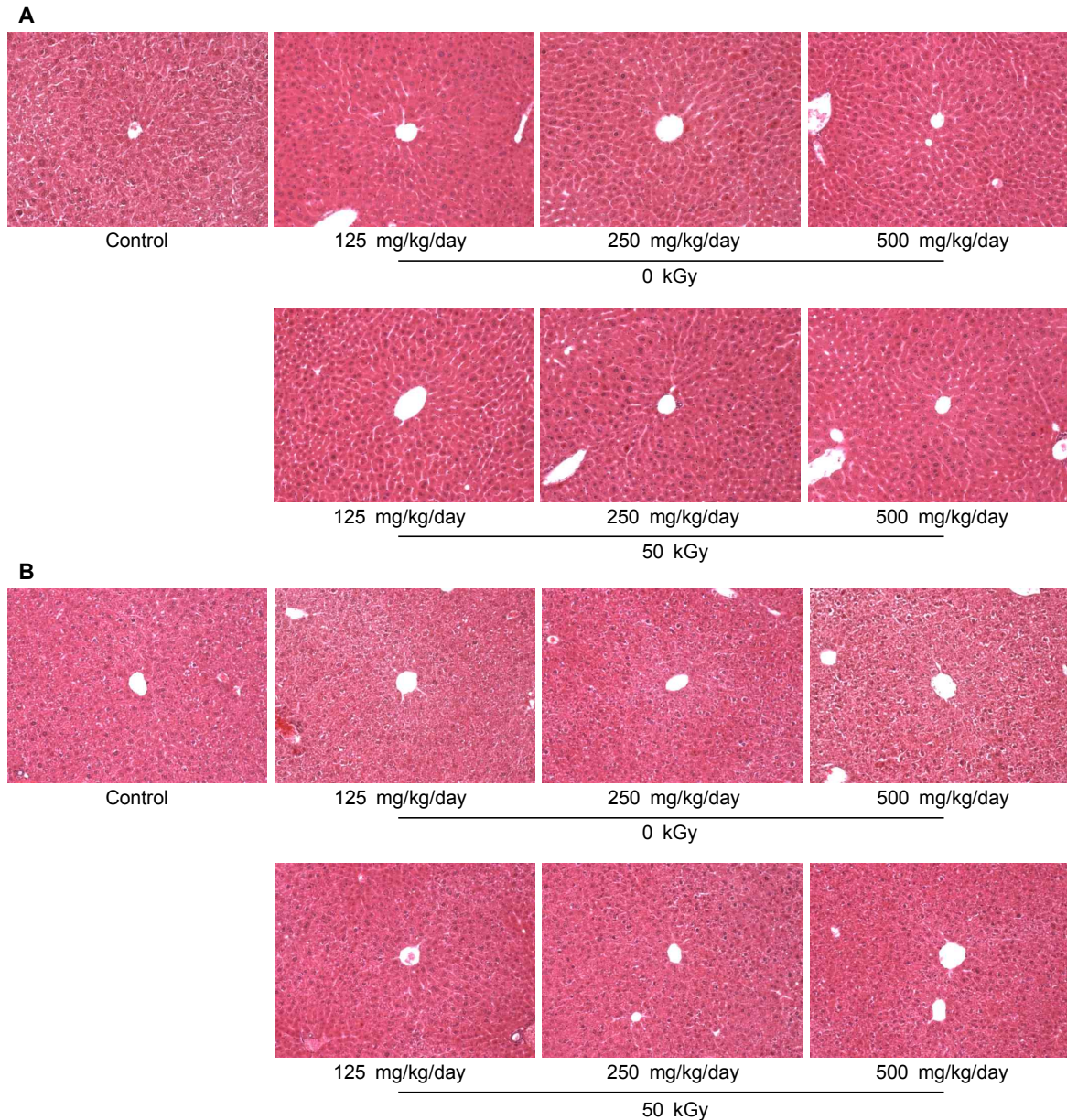


Fig. 1. Histopathological examination of the liver of ICR mice administered with methanol extract powder of red ginseng prepared with 0 and 50 kGy-irradiated ginseng for 3 months. Original magnification, $\times 100$. A, male; B, female.

5. Nam KY. 2002. Clinical applications and efficacy of Korea ginseng. *J Ginseng Res* 26: 111-131.
6. Park JD. 1996. Recent studies on the chemical constituents of Korea ginseng. *Korean J Ginseng Sci* 20: 389-415.
7. Chepurinov SA, Chepurnova NE, Park JK, Buzinova EV, Lubimov II, Kabanova NP, Nam KY. 1994. The central effects of saponin components and polysaccharides fraction from Korea red ginseng. *Korean J Ginseng Sci* 18: 165-174.
8. Yun TK, Lee YS, Lee YH, Yun HY. 2001. Cancer chemopreventive compounds of red ginseng produced from *Panax ginseng* C.A. Meyer. *J Ginseng Res* 25: 107-111.
9. Keum YS, Park KK, Lee JM, Chun KS, Park JH, Lee SK, Kwon H, Surh YJ. 2000. Antioxidant and anti-tumor promoting activities of the methanol extract of heat-processed ginseng. *Cancer Lett* 150: 41-48.
10. Jeon BH, Kim HS, Chang SJ. 1999. Effect of saponin and non-saponin of *Panax ginseng* on the blood pressure in the renovascular hypertensive rats. *J Ginseng Res* 23: 81-87.
11. Kang SY, Kim ND. 1992. The antihypertensive effect of red ginseng saponin and the endothelium-derived vascular relaxation. *Korean J Ginseng Sci* 16: 175-182.
12. Kim DH, Kwak KH, Lee KJ, Kim SJ. 2004. Effects of Korea red ginseng total saponin on repeated unpredictable stress induced changes of proliferation of neural progenitor cells and BDNF mRNA expression in adult rat hippocampus. *J Ginseng Res* 28: 94-103.
13. Petkov VD, Mosharraf AH. 1987. Effects of standardized ginseng extract on learning, memory and physical capabilities. *Am J Chin Med* 15: 19-29.
14. Lee JH, Park HJ. 1995. Effects of lipophilic fraction from Korean red ginseng on platelet aggregation and blood coagulation in rats fed with corn oil and beeftallow diet. *Korean*

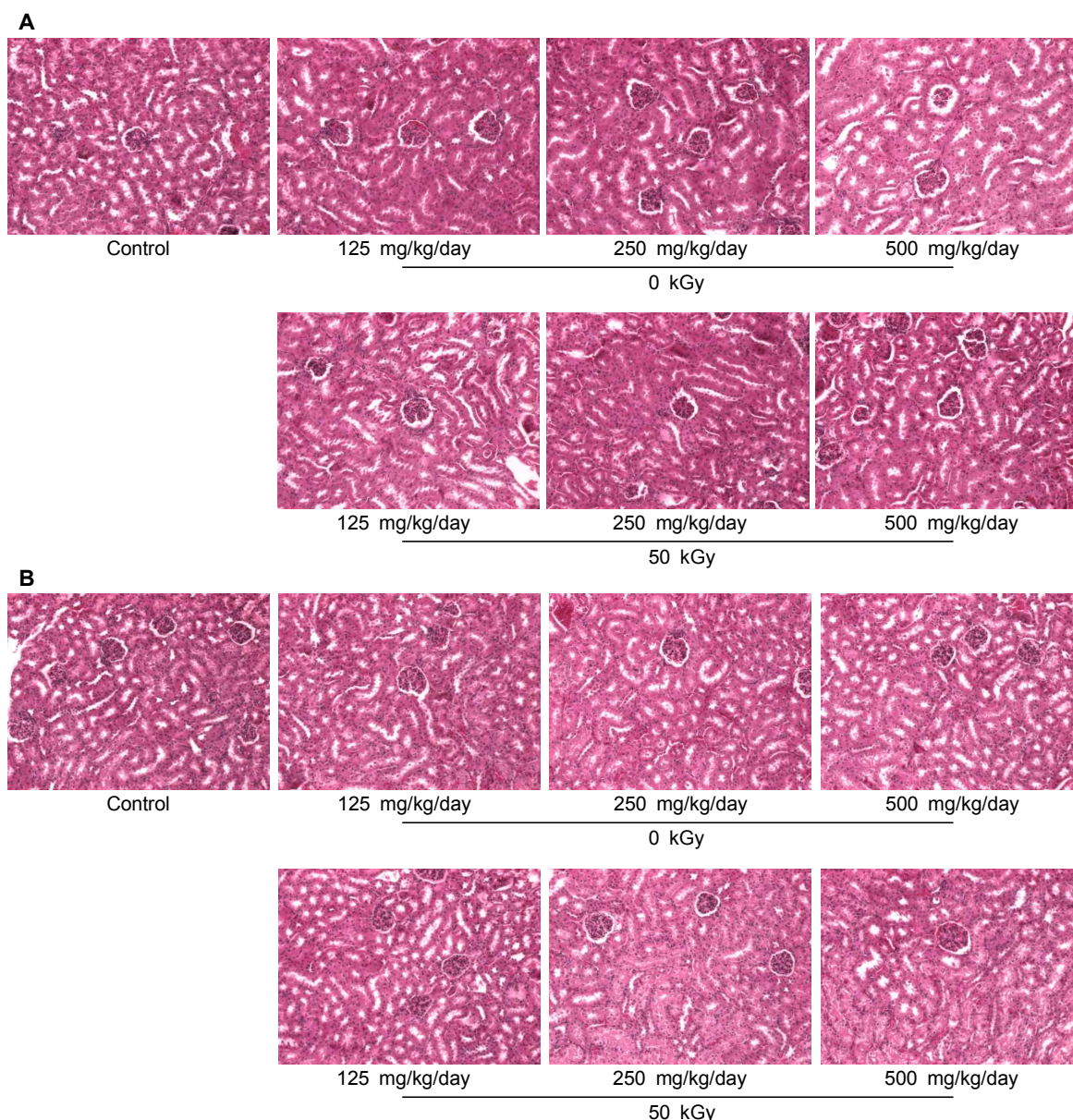


Fig. 2. Histopathological examination of the kidney of ICR mice administered with methanol extract powder of red ginseng prepared with 0 and 50 kGy-irradiated ginseng for 3 months. Original magnification, $\times 100$. A, male; B, female.

- J Ginseng Sci* 19: 206-211.
15. Jung KY, Kim DS, Oh SR, Lee IS, Lee JJ, Park JD, Kim SI, Lee HK. 1998. Platelet activating factor antagonist activity of ginsenosides. *Biol Pharm Bull* 21: 79-80.
 16. Bae KC, Kim SH. 1998. Antioxidant effects of Korea ginseng radix, Korea red radix and total saponin. *Korean J Oriental Medical Pathology* 12: 72-81.
 17. Ananthaswamy HN, Vakili UK, Sreenivasan A. 1970. Effect of gamma radiation on wheat starch and its components. *J Food Sci* 35: 795-798.
 18. Charlesby A. 1981. Crosslinking and degradation of polymers. *Radiat Phys Chem* 18: 59-66.
 19. Cho M, Kim BY, Rhim JH. 2003. Degradation of alginate solution and powder by gamma irradiation. *Food Eng Prog* 7: 141-145.
 20. Byun EH, Kim JH, Sung NY, Choi JI, Lim ST, Kim KH, Yook HS, Byun MW, Lee JW. 2008. Effects of gamma irradiation on the physical and structural properties of β -glucan. *Radiat Phys Chem* 77: 781-786.
 21. Kim JK, Sung NY, Srinivasan P, Choi J, Kim SK, Oh JM, Kim JH, Song BS, Park HJ, Byun MW, Lee JW. 2008. Effect of gamma irradiated hyaluronic acid on acetaminophen induced acute hepatotoxicity. *Chem Biol Interact* 172: 141-153.
 22. Kim MS, Kwon B, Park MS, Ji GE. 2008. Isolation of ginsenoside Rh1 and compound K from fermented ginseng and efficacy assessment on systemic anaphylactic shock. *Food Sci Biotechnol* 17: 805-808.
 23. Wolford ST, Schroer RA, Gohs FX, Gallo PP, Brodec M, Falk HB, Ruhren FR. 1986. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. *J Toxicol Environ Health* 18: 161-188.

(2010년 10월 14일 접수; 2010년 11월 7일 채택)